

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-526664

(P2004-526664A)

(43) 公表日 平成16年9月2日 (2004. 9. 2)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F 1

テーマコード (参考)

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/34

4 C 0 7 6

A 6 1 K 9/48

A 6 1 K 9/48

4 C 0 8 4

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/167

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/192

A 6 1 K 31/192

4 C 2 0 6

A 6 1 K 31/405

A 6 1 K 31/405

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-522830 (P2002-522830)

(86) (22) 出願日 平成13年8月28日 (2001. 8. 28)

(85) 翻訳文提出日 平成15年2月27日 (2003. 2. 27)

(86) 国際出願番号 PCT/US2001/026711

(87) 国際公開番号 W02002/017855

(87) 国際公開日 平成14年3月7日 (2002. 3. 7)

(31) 優先権主張番号 09/649, 947

(32) 優先日 平成12年8月29日 (2000. 8. 29)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501477831

アール. ピー. シェーラー テクノロジ

ーズ インコーポレイテッド

アメリカ合衆国・ネヴァダ・89129・

ラス・ヴェガス・シャイアン・アヴェニュー

・7690・スイート・100

(74) 代理人 100064908

弁理士 志賀 正武

(74) 代理人 100108578

弁理士 高橋 詔男

(74) 代理人 100089037

弁理士 渡邊 隆

(74) 代理人 100101465

弁理士 青山 正和

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 軟ゼラチン配合物とともに使用される薬学的組成物の調製方法

(57) 【要約】

本明細書中に開示される本発明は、投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に対応して薬学的有効成分の達成可能な濃度を増大させるための方法である。この方法は、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンを薬学的有効成分として含有する様々な軟ゼラチンカプセルの調製において特に有用である。本発明の方法の結果、薬学的有効成分以外の組成物成分のより少ない量が、同じ治療有効投薬量を達成するために必要とされ、それにより、薬学的有効成分の濃度が著しく増大し、これにより、総充填量および投薬ユニット物サイズの低下または投薬形態物あたりの薬学的有効成分の濃度の増大のいずれかがもたらされる。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に比例して薬学的有効成分の濃度を増大させるための方法であって、

- a) 薬学的有効成分の第 1 の部分を、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの実質的には全量と配合して、最初の懸濁物を形成させる工程；
- b) 前記懸濁物を混合する工程；
- c) 水酸化物イオン供給源の第 1 の部分を懸濁物に加える工程；
- d) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程；
- e) 薬学的有効成分の第 2 の部分を溶液に加えて、別の懸濁物を形成させる工程；
- f) 前記懸濁物を混合する工程；
- g) 水酸化物イオン供給源の第 2 の部分を懸濁物に加える工程；および
- h) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程

を含み、薬学的有効成分の前記第 1 の部分および第 2 の部分ならびに水酸化物イオン供給源の前記第 1 の部分および第 2 の部分は、各々が、得られる充填物組成物において使用される各成分の全量未満である、方法。

10

**【請求項 2】**

投薬ユニット物が軟ゼラチンカプセルを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

薬学的有効成分が酸性の薬学的化合物である、請求項 1 に記載の方法。

20

**【請求項 4】**

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

薬学的有効成分が、得られる組成物において、少なくとも 1 : 2 の薬学的有効成分対充填物組成物全量の重量比で存在する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

薬学的有効成分が、得られる組成物において、約 5 : 9 の薬学的有効成分対充填物組成物全体の重量比で存在する、請求項 6 に記載の方法。

30

**【請求項 8】**

ポリエチレングリコールが約 400 ダルトン～約 700 ダルトンの間の平均分子量を有する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

ポリエチレングリコールが、得られる組成物において、約 1 : 3 のポリエチレングリコール対充填物全量の割合で存在する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記水酸化物イオン供給源が、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 11】**

前記水酸化物イオン供給源が水酸化カリウムである、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 12】**

水酸化カリウムが、得られる組成物において、充填物組成物全体の約 5 . 5 重量%未満で存在する、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

薬学的有効成分がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、それぞれの部分が、得られる充填物組成物において使用される薬学的有効成分の全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

50

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる薬学的有効成分全体の約 90 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の各々が、加えられる薬学的有効成分全体の約 50 重量%である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

水酸化物イオン供給源がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、各部分が、得られる組成物において使用される水酸化物イオンの全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の約 90 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の重量比で約 2/3 である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 1 に記載される方法によって製造される充填物組成物を含む軟ゼラチンカプセル。

【請求項 20】

薬学的有効成分が酸性の薬学的化合物である、請求項 19 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 21】

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項 20 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 22】

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 21 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 23】

充填物組成物全量の少なくとも 50 重量%の量で存在するイブプロフェンを含む液状の薬学的組成物を有する軟ゼラチンカプセル。

【請求項 24】

前記液状の薬学的組成物が、充填物組成物全量の約 56 重量%の量で存在するイブプロフェンを含む、請求項 23 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 25】

充填物組成物全量の約 5.5 重量%以下の量で存在する水酸化物イオン供給源をさらに含む、請求項 24 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 26】

約 720 mg 以下の総充填物組成物を含有する、請求項 25 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 27】

ゼラチンカプセル用の充填物組成物であって、

- a) 充填物組成物全体の少なくとも 50 重量%の濃度を有する酸性の薬学的有効成分；
- b) ポリエチレングリコール；および
- c) 充填物組成物全体の約 5.5 重量%以下の濃度を有する水酸化物イオン供給源を含む充填物組成物。

【請求項 28】

酸性の薬学的有効成分が充填物組成物全体の約 56 重量%の濃度を有する、請求項 27 に記載の充填物組成物。

【請求項 29】

酸性の薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 27 に記載の充填物組成物。

【請求項 30】

水酸化物イオン供給源が水酸化カリウムである、請求項 27 に記載の充填物組成物。

## 【 0 0 0 1 】

## ( 関連出願 )

本出願は、米国特許出願第 0 9 / 6 4 9 , 9 4 7 号 ( 2 0 0 0 年 8 月 2 9 日出願 ) の優先権を主張する。

## 【 0 0 0 2 】

## 【 発明の属する技術分野 】

本明細書中に開示される本発明は経口用の薬学的配合物の分野に関する。具体的には、本発明は、軟ゼラチン配合物において使用される薬学的組成物の改善された調製方法に関する。本発明の方法により、所定量の有効成分をより小さい投薬形態物に入れることが可能になる。

10

## 【 0 0 0 3 】

## 【 従来技術 】

様々な充填された一体型軟ゲルが広く知られており、長年、様々な目的のために使用されている。軟ゲルは、従来の入れ子式の二体型硬殻カプセルとは異なる性質を有するので、軟ゲルは液状の充填物を保持することができる。典型的には、軟ゲルは、ビタミンおよび薬学的組成物などの経口摂取可能な物質を液状のビヒクルまたはキャリアに含有するために使用される。

## 【 0 0 0 4 】

一般に、必ずしもすべての液体が、軟ゲルに含ませるためのビヒクルまたはキャリアとして好適ではない。例えば、水、プロピレングリコール、グリセリン、低分子量のアルコール、ケトン、酸、アミンおよびエステルは、ゲルと相互反応するので、単独で軟ゲルにおけるキャリアとして使用することができず、そして存在する場合には、比較的少量で存在し得るにすぎない。

20

## 【 0 0 0 5 】

軟ゲルに関連する別の制限は、薬学的有効成分の単用量を、許容され得る充填容量で溶液に取り込む能力である。多くの場合、薬学的有効成分を、所望の投薬量を送達し、そして経済的に適切であり、そして患者による摂取に快適である軟ゲルを製造するために十分に少ない溶媒量に溶解することは困難である。有効成分または軟ゲル外被自身のいずれとも著しく相互作用しない薬学的有効成分用の溶媒系を開発することは困難な技術であると示されてきた。

30

## 【 0 0 0 6 】

ある種のタイプの薬物は、その化学的性質により、軟ゲルの投薬形態物に対する特別な溶媒系を開発することが余儀なくされている。Y u r a のオーストラリア国特許出願第 8 1 5 7 3 / 8 7 号には、酸性の薬学的薬剤および溶媒系を含む、軟ゲルを充填するために好適な薬学的配合物が開示される。この場合、溶媒系は、1 0 重量% ~ 8 0 重量% のポリエチレングリコール、1 重量% ~ 2 0 重量% の水および水酸化物イオン種を含む。この溶媒系は、薬学的薬剤 (例えば、イブプロフェン) を軟ゼラチンカプセルにおける使用のために十分な濃度で溶解する。

## 【 0 0 0 7 】

## 【 発明が解決しようとする課題 】

全体的な充填容量の増大を必要とすることなく (したがって、投薬形態物の全体的なサイズを増大させることなく)、および / またはゼラチン外被の崩壊を増大させることなく、軟ゼラチン投薬形態物および / またはユニット物における有効成分の濃度を増大させることは、この分野では達成することが困難であると示されてきた。また、作業可能な粘度をそのようなプロセス中に維持することも未解決である。したがって、製造がより経済的であり、かつ患者の快適さを増大させる方法で薬学的配合物を製造する改善された方法が製薬業界では求められている。

40

## 【 0 0 0 8 】

## 【 課題を解決するための手段 】

本発明は、本明細書中において、軟ゼラチン投薬ユニットにおける薬学的有効成分の濃度

50

を増大させることができ、それにより、低下した総充填量の使用を可能にするか、あるいは投薬ユニット物または投薬形態物あたりの有効成分のより高濃度の使用を可能にする方法を提供する。さらに、本発明の方法を使用したときには、充填物成分とゼラチン外被との望ましくない相互作用を低下させることができるか、またはそのような相互作用を完全に避けることができる。

#### 【0009】

本発明による方法は、軟ゼラチン投薬ユニット物において使用される充填物の粘度に対応して薬学的有効成分の達成可能な濃度を増大させる。この方法は、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源をポリエチレングリコールに徐々に増大させながら加えることを含む。

10

#### 【0010】

したがって、投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に対応して薬学的有効成分の濃度を増大させる方法が開示される。この方法は、a) 薬学的有効成分の第1の部分、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの実質的には全量と配合して、最初の懸濁物を形成させる工程；b) 前記懸濁物を混合する工程；c) 水酸化物イオン供給源の第1部分を懸濁物に加える工程；d) 作業可能な粘度を得るために十分な程度に溶解するまで成分を混合する工程；e) 薬学的有効成分の第2部分を溶液に加えて、別の懸濁物を形成させる工程；f) 懸濁物を混合する工程；g) 水酸化物イオン供給源の第2部分を懸濁物に加える工程；およびh) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程を含み、この場合、薬学的有効成分の前記第1の部分および第2の部分ならびに水酸化物イオン供給源の前記第1の部分および第2の部分はそれぞれが、得られる充填物組成物において使用されるそれぞれの成分の全量未満である。得られる充填物組成物は、軟ゼラチンカプセルを調製する際に特に好適な溶媒系に薬学的有効成分を含有し、そして総充填量を増大させることなく、したがって投薬ユニット物のサイズを増大させることなく、より大きい用量の有効成分を投与することを可能にする。あるいは、得られる充填物組成物は、薬学的有効成分の増大した濃度が投薬ユニット物サイズについて使用されることを可能にする。

20

#### 【0011】

##### 【発明の実施の形態】

本発明において使用される好適な薬学的有効成分には、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンなどの酸性の化合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましい薬学的有効成分はイブプロフェンである。

30

#### 【0012】

本発明に従って調製される溶媒系はポリエチレングリコール（PEG）および水酸化物イオン供給源を含む。本発明に従って使用され得るポリエチレングリコールには、約200ダルトンから約100,000ダルトンの分子量範囲を有するもの、好ましくは約400ダルトンから約700ダルトンの範囲の分子量範囲を有するものが含まれる。本発明において使用される好適な水酸化物イオン供給源には、水酸化ナトリウム（NaOH）および水酸化カリウム（KOH）が含まれ、より好ましくは水酸化カリウムが含まれる。

#### 【0013】

本発明の方法によれば、薬学的有効成分の第1の部分がポリエチレングリコールと配合され、ともに混合されて、第1の懸濁物を形成する。その後、水酸化物イオン供給源の第1の部分が加えられ、そして成分が、作業可能な粘度を得るために十分な程度に混合される。薬学的有効成分の第2の部分が加えられ、混合されて、第2の懸濁物を形成し、そして水酸化物イオン供給源の第2の部分がこの懸濁物に加えられ、溶液を形成する。薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の第1の部分および第2の部分は、それぞれ一緒になって、液状の充填物組成物を調製するために使用されるそれぞれの成分の全量を構成する。

40

#### 【0014】

さらなる実施形態において、本発明の方法は、薬学的有効成分を加えるさらなる工程およ

50

び水酸化物イオン供給源を加えるさらなる工程を含むことができる。したがって、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源のそれぞれの3つ以上の部分を本発明の方法において使用することができる。

【0015】

本発明はまた、本発明の方法に従って調製された充填物組成物を含む軟ゼラチンカプセルを提供する。

【0016】

本発明はさらに、

- a) 充填物組成物全体の少なくとも50重量%（好ましくは、約55重量%）の濃度を有する酸性の薬学的有効成分、
- b) ポリエチレングリコール、および
- c) 充填物組成物全体の約5.5重量%以下の濃度を有する水酸化物イオン供給源を含むゼラチンカプセル用の充填物組成物を提供する。

【0017】

液状の充填物組成物を本発明の方法に従って調製することにより、所定の粘度に対する溶媒系における薬学的有効成分の達成可能な濃度が大きくなる。本発明の利点の1つは、薬学的有効成分以外の充填物組成物用の成分がより少量で使用され得るということである。例えば、同じ量の有効成分に対して必要なポリエチレングリコールは、より少量である。したがって、薬学的有効成分の同じ投薬量を、以前の技術と比較したとき、より少ない総充填量を使用して達成することができる。本発明は、製造方法をより経済的にするために使用することができ、そして処置のために必要とされる投薬ユニット物のカプセルサイズおよび数を減らすことによって患者の快適性を改善する。

【0018】

本発明の別の利点は、本発明の方法は水酸化物イオン供給源のより少ない全量を伴うので、軟ゼラチン物質の水酸化物イオンによる分解の可能性が著しく低下するということである。したがって、製造物の貯蔵性能および有効期間が改善される。

【0019】

（発明の詳細な説明）

本明細書中で使用される用語「軟ゼラチン投薬ユニット物」は、ゼラチン外被またはゼラチン様外被が用いられる任意の投薬ユニット物および／または形態物を包含することが意図される。多数の外被材料が軟カプセルについて提案されており、これには、ゴム、カラギーナン、ヒドロキシプロピル化デンプン、セルロースなどが含まれる。本明細書中で使用される用語「軟ゼラチン投薬ユニット物」は、哺乳動物ゼラチン、サカナゼラチン、ゴム、グアル、カラギーナン、修飾デンプンなどから構成される投薬形態物を意味する。

【0020】

用語「充填物」および用語「充填物組成物」は、最も外側の部分の内部に包まれるか、またはそうでなければ、最も外側の部分の内部に含有される投薬ユニット物（例えば、ピル、カプセルなど）のそのような部分を記載することが意味される。軟ゼラチン投薬ユニット物に関連して使用されるとき、これらの用語は、ゼラチンによる閉じ込めの内部に包まれる組成物を示す。

【0021】

本明細書中で使用される表現「作業可能な粘度」は、本発明の方法のときに成分を配合するために必要な物理的攪拌において、実質的および／もしくは不都合な抵抗がないこと、または必要とされる作業の増大がないことを示す。

【0022】

本発明の方法の一般的な工程は、処理のときに有効成分に関して溶媒系において成分をバランスさせ、それにより、充填物の粘度に対応して薬学的有効成分のより大きい濃度を達成するために、薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源をポリエチレングリコールに徐々に増大させながら加えることを含む。この方法の第1の工程において、薬学的有効成分の第1の部分が、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの全量また

はポリエチレングリコールの実質的には全量と配合され、混合されて、最初の懸濁物を形成する。続いて、水酸化物イオン供給源の第1の部分が懸濁物に加えられ、そして作業可能な粘度を得るために十分な程度に溶解するまで成分が混合される。この混合物に、薬学的有効成分の第2の部分が加えられ、混合される。その後、水酸化物イオン供給源の第2の部分が加えられ、そして生じる液状の充填剤組成物が得られるまで成分が溶解される。

#### 【0023】

薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の全量をそれぞれ、記載されるように交換可能な様式で徐々に増大させながら加えることにより、有効成分と充填物の粘度との間の相互作用をバランスさせる有効成分用の溶媒系が、過度に大きい粘度を生じさせることなく充填物の総容量について有効成分のより大きい濃度に順応するような方法で得られる。そうでなければ、この系におけるそのような高濃度の薬学的有効成分の調製物は、粘度が非常に大きく、通常の装置を使用したときに商業的および／または実用的な規模で攪拌することができない懸濁物をもたらす。その結果として、この懸濁物は、水酸化物成分の添加ができない。当業者は、均質な混合物が薬学的分野では重要であること、そして十分な混合または攪拌が、ゼラチンカプセルなどにカプセル化するために好適な均質な混合物を達成するためには必要であることを理解する。

10

#### 【0024】

プロセスの間のそれぞれのときに加えられる薬学的有効成分および水酸化物イオン供給源の相対的な量ならびにそれぞれの成分に対する添加工程の数は、作業可能な粘度が、プロセスの間中維持されるならば変化させることができる。有効成分は、加えられる有効成分の全量（100%）の約10%から約90%までの範囲で、総有効成分に見合った量で加えることができる。同様に、水酸化物イオン供給源のそれぞれの添加は、加えられる総水酸化物イオン供給源の約10%から約90%までの範囲の量であり得る。プロセスの間に加えられるそれぞれの成分の量は同一である必要はない。したがって、作業可能な粘度がプロセスの間中維持されるならば、成分繰り返しの回数および量の様々な組合せが本発明に従って可能である。加えられる成分のそれぞれの部分の量は、有効成分の化学的性質、成分間の相互作用、およびプロセスにおいて用いられる反応パラメーターに従って変化する。

20

#### 【0025】

「2段階添加」法の実施形態では、例えば、それぞれの各添加工程において有効成分の半量を添加することができ、その後、水酸化物イオン供給源の半量を添加することができる。あるいは、有効成分の半量を添加し、その後、水酸化物イオン供給源の1/3を添加し、続いて有効成分の半量および水酸化物イオン供給源の残る2/3を添加することができる。プロセスは、3回以上の添加工程もまた、それぞれの各成分について使用することができる。

30

#### 【0026】

本発明において有用な薬学的有効成分には、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンなどの酸性の化合物が含まれる。好ましい薬学的有効成分はイブプロフェンである。

#### 【0027】

本発明において使用される水酸化物イオン供給源は、一般に、充填物組成物量全体の約5.5%以下の量で存在する。これは、ゼラチン外被の分解が、約5.5%を越える水酸化物含有量では起こりやすくなるからである。好適な水酸化物イオン供給源には、水酸化カリウムおよび水酸化ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。好ましい水酸化物イオン供給源は水酸化カリウムである。本発明における使用には、水酸化カリウムの50%水溶液が最も好ましい。水酸化カリウムは、酸性の薬学的成分の安定性を水酸化ナトリウムよりも大きく高め、そしてより低い温度において広範囲の濃度で沈殿を生じさせる可能性がほとんどないので、水酸化物イオン供給源として好ましい。

40

#### 【0028】

本発明の方法において使用される最初の懸濁物は、典型的には、充填物組成物のために使

50

用されるポリエチレングリコールの全量を含む。本発明に従って使用され得るポリエチレングリコール（PEG）には、約200ダルトンから約100,000ダルトンまでの分子量範囲を有するものが含まれ、好ましくは約400ダルトンから約700ダルトンまでの範囲の分子量範囲を有するものが含まれる。

#### 【0029】

代替りの実施形態において、ポリエチレングリコール誘導体を本発明に従って使用することができる。好適なポリエチレングリコール誘導体には、アルコールのポリエチレングリコールエーテル、およびポリエチレングリコールの共重合体が含まれるが、これらに限定されない。アルコールのポリエチレングリコールエーテルの一例が、テトラヒドロフルフリルアルコールのポリエチレングリコールエーテルであるテトラグリコールである。

10

#### 【0030】

代替りの実施形態において、他の溶媒系を本発明に従って使用することができる。例えば、好適な溶媒系には、Makinらの米国特許第5,912,011号およびMortonらの米国特許第5,376,688号に記載される溶媒系が含まれる（それらは全内容が参考として本明細書中に組み込まれる）。

#### 【0031】

活性な薬学的成分のポリエチレングリコールにおける溶解性を高める付加的成分もまた、そのような成分が、所望する粘度を保つために十分な量でのみ存在し、そしてゼラチンカプセルを分解しないならば使用することができる。付加的成分の例には、グリセリン、プロピレングリコールおよびポリビニルピロリドンおよびそれらの組合せが含まれるが、これらに限定されない。使用されるさらなる成分（1つまたは複数）の量および組合せは、この方法において使用されるそれ以外の成分の化学的性質に従って変化する。

20

#### 【0032】

従来の添加剤もまた本発明の方法と一緒に使用することができ、これには、保存剤、安定化剤、湿潤化剤、着色剤などが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0033】

本発明の方法に従って適用されるような薬学的有効成分とポリエチレングリコール／水酸化カリウム溶媒系との化学的相互作用が実質的に最適化され、これにより、PEG／KOH溶媒系の所定の粘度に対応して有効成分のより大きい濃度の可能性がもたらされる。本発明の方法を通して、各段階における組成物の粘度は、増大させながら部分に分けて個々に添加されることと組み合わせ、各成分相互の化学的性質に基づいて制御される。

30

#### 【0034】

##### 【実施例】

##### 実施例1

イブプロフェンを含む充填物組成物の調製方法の比較

軟ゼラチンカプセルにおける使用に好適な2つの薬学的組成物を2つの異なる方法に従って調製した。1つの方法は、以前から知られている方法（方法1）に従って行われたが、別の方法は本発明に従って行われた（方法2）。両方の方法で、イブプロフェンを薬学的有効成分として含む、軟ゼラチンカプセルにおける使用に好適な組成物を調製した（それぞれ、配合1および配合2）。

40

#### 【0035】

方法1は下記のように行われた：

#### 【0036】

最初に、20.4kgのPEG600を、加熱された混合容器に加え、35℃以下の温度が得られるまで攪拌した。混合容器内のPEG600に19.6kgのイブプロフェンを加えた。この組合せ物を混合して、スラリーを形成した。続いて、溶液の温度を50℃未満で維持しながら、5.0kgのKOH溶液（50重量%のKOH／50重量%の水）をスラリーにゆっくり加えて、透明な溶液を形成した。45kgの総バッチサイズを調製した。

#### 【0037】

50



方法2は下記のように本発明に従って行われた：

【0038】

最初に、15.0 kgのPEG 600を、加熱された混合容器に加え、35℃以下の温度に達するまで攪拌した。使用されるイブプロフェンの全量の半量（12.5 kg）を容器内のPEG 600に加え、そしてこの組合せ物を混合して、スラリーを形成した。50℃未満の温度を維持しながら、KOH溶液（50重量%のKOH／50重量%の水）の全量の1／3（1.7 kg）を容器に加えた。残る半量（12.5 kg）のイブプロフェンを混合物に加え、混合して、スラリーを形成した。温度を50℃未満で維持しながら、残る2／3（3.3 kg）のKOH溶液を加えて、透明な溶液を形成した。総バッチサイズは45 kgであった。

10

【0039】

（方法2の低下した充填物組成物において見出されるように）イブプロフェンの全量（25 kg）がPEG 600に加えられたとき、得られた懸濁物が操作できないほど濃厚で、粘度が大きい混合物がもたらされることが別の実験で認められた。

【0040】

方法1および方法2で使用された各成分の量ならびに有効成分（イブプロフェン）の得られた濃度は下記にまとめられる：

【0041】

【表1】

20

表1

調製されたイブプロフェン充填物組成物の比較

成分	方法1	方法2
イブプロフェン	19.6 kg	25.0 kg
PEG 600	20.4 kg	15.0 kg
KOH	5.0 kg	5.0 kg
合計	45.0 kg	45.0 kg
イブプロフェン濃度	43.5%	55.6%

【0042】

表1における得られた結果から理解され得るように、イブプロフェンの著しくより高濃度、すなわち、45.0 kgの同じ総充填物量について比較したときの12.1%の増大が、本発明に従って充填物組成物を調製したときに得られた。さらに、イブプロフェン対充填物全体の重量比（0.556、すなわち、5：9）が、本発明による方法を使用して得られた。対照的に、先行技術の方法は、0.435のイブプロフェン対充填物全体の重量比をもたらした。

【0043】

（産業上の利用可能性）

本発明の方法が軟ゼラチン投薬ユニット物の製造において使用されたとき、イブプロフェンなどの薬学的有効成分の可溶化を著しく増大させることができ、それにより、用いられる所定の投薬量に対する充填量をより少なくすることが可能になる。したがって、より小さいカプセルサイズまたはより少量のカプセルを製造する必要がある、それにより、より経済的な製造が可能になり、そして患者の快適性および服用遵守が改善される。

40

【0044】

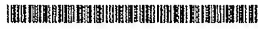
すべての特許、特許出願および刊行物の完全な開示は、それぞれが個々に参考として組み込まれているかのように参考として本明細書中に組み込まれる。本発明は、様々な具体的かつ好ましい実施形態および技術に関して記載されている。しかし、妥当な様々な変化および改変が、請求項によって規定される本発明の精神または範囲のいずれから逸脱する

50

ことなく、前記の開示から可能であることを理解しなければならない。

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/17855 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (74) Agent: ROZYCKI, Andrew, G.; Cardinal Health, Inc., 7000 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/26711
- (22) International Filing Date: 28 August 2001 (28.08.2001)
- (23) Designated States (national): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HB, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LS, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 091649,947 29 August 2000 (29.08.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): R.P. SCHERRER TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 2030 East Flamingo Road, Suite 260, Paradise Valley, NV 89119 (US).
- (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): TINDAL, Stephen, Charles [GB/GB]; 95 Malborough Road, Lakeside, Swindon SN34 1PL (GB). WEBSTER, Christopher, Clive [GB/GB]; 9 Saint Margaret's Gardens, Chippenham, Wiltshire SN15 3XW (GB). FERDINANDO, Josephine, Christine [GB/GB]; 16 Lytham Close, Monkton Park, Chippenham, Wiltshire SN15 5XW (GB). LEWIS, Jacqueline, Carol [GB/GB]; Flat 2, 108 St. Andrews Road, Elmouth EX8 1AT (GB).
- (84) Designated States (regional): ARIP patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/17855 A2

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE WITH SOFT GELATIN FORMULATIONS

(57) Abstract: The invention disclosed herein is a process for increasing the achievable concentration of a pharmaceutically active ingredient relative to fill composition viscosity for dosage units. The process is particularly useful in the preparation of soft gelatin capsules containing ibuprofen, naproxen, indomethacin, and acetaminophen, as the pharmaceutically active ingredient. As a result of the process, lesser quantities of composition ingredients other than the pharmaceutically active ingredient are needed to accomplish the same therapeutically effective dosage, thereby significantly increasing the concentration of the pharmaceutically active ingredient resulting in either a reduction in overall fill volume and dosage unit size or an increase in concentration of pharmaceutically active ingredient per dosage form.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

PROCESS FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR  
USE WITH SOFT GELATIN FORMULATIONS

Related Applications

This application claims priority to U.S. Application No. 09/649,947 filed August 29, 2000.

Field of the Invention

The invention disclosed herein relates to the field of oral pharmaceutical formulations. In particular, the invention relates to an improved process for preparing pharmaceutical compositions for use in soft gel formulations. The inventive process allows for a given dose of active ingredient to be placed in a smaller dosage form.

Background of the Invention

Filled one piece soft gels have been widely known and used for many years and for a variety of purposes. Because softgels have properties which are different from conventional telescoping two-piece hardshell capsules, the soft gels are capable of retaining liquid fill material. Typically, softgels are used to contain orally consumable materials such as vitamins and pharmaceutical compositions in a liquid vehicle or carrier.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

In general, not all liquids are suitable as vehicles or carriers for inclusion in softgels. For example, water, propylene glycol, glycerin, low molecular weight alcohols, ketones, acids, amines and esters cannot be used as a carrier in softgels by themselves since they interact with the gel and, if present, they can only be present in relatively small amounts.

Another limitation associated with softgels is the ability to incorporate a single dose of the pharmaceutically active ingredient in solution in an acceptable fill volume. Often, it is difficult to dissolve the pharmaceutically active ingredient in a volume of solvent small enough to produce a softgel which delivers the desired dosage amount, is economically appropriate and comfortable to ingest by the patient. Developing solvent systems for pharmaceutically active ingredients that neither significantly interact with the active ingredient nor the softgel casing itself, has proven a difficult art.

The chemical properties of certain types of drugs have necessitated the development of special solvent systems for soft gel dosage forms. Yu et al., Australian Patent Application No. 81573/87 discloses pharmaceutical formulations suitable for filling soft gels comprising acidic pharmaceutical agents and solvent systems, the solvent systems comprising 10% to 80% by weight polyethylene glycol, 1% to 20% by weight water and hydroxide ion species. The solvent systems dissolve the pharmaceutical agent, e.g., ibuprofen, in concentrations sufficient for use in soft gelatin capsules.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

Increasing the concentrations of active ingredients in soft gelatin dosage forms and/or units without necessitating an increase in overall fill volume (and thereby increasing overall size of the dosage form) and/or without increased disintegration of the gelatin casing have proven difficult to accomplish in the art. Also problematic is the maintenance of a workable viscosity during such processes. Hence, there exists a need for improved processes in the pharmaceutical industry which produce pharmaceutical formulations in a manner which are more economical to manufacture and increase patient comfort.

#### Summary of the Invention

The invention herein provides for a process whereby the concentration of pharmaceutically active ingredients in soft gelatin dosage units can be increased, thereby permitting the use of reduced overall fill volumes or, alternatively, higher concentrations of the active ingredient per dosage unit or form. Furthermore, undesirable interactions between the fill ingredients and the gelatin casing can be reduced or altogether avoided when using the process of the invention.

The process according to the invention increases the achievable concentration of a pharmaceutically active ingredient relative to fill viscosity for use in soft gelatin dosage units comprises the gradual and incremental addition of pharmaceutically active ingredient and a hydroxide ion source to polyethylene glycol.

Thus, there is disclosed a process of increasing the concentration of pharmaceutically active ingredient relative to fill composition viscosity for dosage

WO 02/17855

PCT/US01/26711

units comprising the steps of a) combining a first portion of pharmaceutically active ingredient with substantially the total amount of polyethylene glycol to be used in the fill composition to form an initial suspension; b) mixing said suspension; c) adding a first portion of hydroxide ion source to the suspension; d) mixing the ingredients until dissolved to an extent sufficient to produce a workable viscosity; e) adding a second portion of the pharmaceutically active ingredient to the solution to form another suspension; f) mixing the suspension; g) adding a second portion of hydroxide ion source to the suspension; and h) mixing the ingredients until dissolved in solution; wherein said first and second portions of the pharmaceutically active ingredient and first and second portions of the hydroxide ion source are each less than the total amount of the respective ingredient used in the resulting fill composition. The resulting fill composition contains the pharmaceutically active ingredient in a solvent system which is particularly suitable in the preparation of soft gelatin capsules, and permits higher doses of active ingredient to be administered without increasing overall fill volume and thereby dosage unit size. Alternatively, the resulting fill compositions permit increased concentrations of pharmaceutically active ingredient to be used per dosage unit size.

Pharmaceutically active ingredients suitable for use in the invention include, but are not limited to, acidic compounds such as ibuprofen, naproxen, indomethacin and acetaminophen. A preferred pharmaceutically active ingredient is ibuprofen.

The solvent system prepared in accordance with the invention comprises polyethylene glycol (PEG) and a hydroxide ion source. Polyethylene glycols which

WO 02/17855

PCT/US01/26711

can be used in accordance with the invention include those having a molecular weight range from about 200 Daltons to about 100,000 Daltons, and preferably ranging from about 400 Daltons to about 700 Daltons. Suitable hydroxide ion sources for use in the invention include sodium hydroxide (NaOH) and potassium hydroxide (KOH), more preferably potassium hydroxide.

According to the process of the invention, a first portion of the pharmaceutically active ingredient is combined with polyethylene glycol and mixed together to form a first suspension. A first portion of hydroxide ion source is then added and the ingredients mixed to the extent sufficient to produce a workable viscosity. A second portion of pharmaceutically active ingredient is added and mixed to form a second suspension, and a second portion of hydroxide ion source is added to the suspension to form a solution. The first and second portions of the pharmaceutically active ingredient and hydroxide ion source, respectively, together comprise the total amount of each ingredient used to prepare the liquid fill composition.

In a further embodiment, the process can further comprise additional steps of adding the pharmaceutically active ingredient and adding hydroxide ion source. Accordingly, three or more portions each of the pharmaceutically active ingredient and hydroxide ion source can be used in the process of the invention.

The invention also provides for a soft gelatin capsule containing a fill composition prepared according to the process of the invention.



WO 02/17855

PCT/US01/26711

The invention further provides for fill composition for gelatin capsules comprising:

- a) an acidic pharmaceutically active ingredient having a concentration of at least 50% by weight, preferably about 55% by weight, of the total fill composition;
- b) polyethylene glycol; and
- c) a hydroxide ion source having a concentration of about 5.5% or less by weight of the total fill composition.

Preparing a liquid fill composition according to the process of the invention increases the achievable concentration of pharmaceutically active ingredient in the solvent system for a given viscosity. One advantage of the invention is that lesser quantities of the ingredients for the fill composition other than the pharmaceutically active ingredient can be used. For example, smaller quantities of polyethylene glycol are needed for the same amount of active ingredient. Hence, the same dosage of pharmaceutically active ingredient can be accomplished using smaller overall fill volume as compared to previous techniques. The invention can be used to render manufacturing processes more economical and improves patient comfort by reducing capsule size or the number of dosage units needed for treatment.

Another advantage of the invention is that since the process involves smaller total quantities of hydroxide ion source, the potential for degradation of the soft gelatin material by the hydroxide ions is significantly reduced. Accordingly, the storage capabilities and shelf-life of the product are improved.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

**Detailed Description of the Invention**

As used herein, the term "soft gelatin dosage unit" is intended to encompass any dosage unit and/or form which employs a gelatin or gelatin-like casing.

Numerous casing materials have been proposed for soft capsules including gums, carrageenans, hydroxypropylated starches, celluloses, and the like. As used herein, the term "soft gelatin dosage unit" means a dosage form constructed of mammalian gelatin, fish gelatin, gums, guar, carrageenans, modified starches and the like.

The terms "fill" and "fill composition" are meant to describe that portion of a dosage unit (e.g., pill, capsule, and the like) that is encased or otherwise contained within the outermost portion. When used in reference to soft gelatin dosage units, the terms refer to compositions encased inside the gelatin containment.

As used herein, the phrase "workable viscosity" refers to the lack of substantive and/or disadvantageous resistance, or increase in effort required, in the physical agitation necessary to combine the ingredients during the process of the invention.

The general steps of the process of the invention comprise the gradual and incremental addition of the pharmaceutically active ingredient and hydroxide ion source to the polyethylene glycol in order to balance of ingredients in the solvent system with respect to the active ingredient during the process thereby achieving higher concentrations of pharmaceutically active ingredient relative to fill viscosity. In the first step of the process, a first portion of pharmaceutically active ingredient is

WO 02/17855

PCT/US01/26711

combined with all of the polyethylene glycol or substantially all of the polyethylene glycol, to be used in the fill composition and mixed to form an initial suspension. Subsequently, a first portion of hydroxide ion source is added to the suspension and the ingredients are mixed until dissolved to an extent sufficient to produce a workable viscosity. To this mixture, a second portion of pharmaceutically active ingredient is added and mixed. Then, a second portion of hydroxide ion source is added and the ingredients dissolved until the resultant liquid fill composition is obtained.

The gradual and incremental addition of the total pharmaceutically active ingredient and hydroxide ion source amounts, respectively, in the interchanging manner as described produces a solvent system for the active ingredient which balances the interaction between the active ingredient and the viscosity of the fill in such a manner that accommodates higher concentrations of the active ingredient per total volume of fill without creating excessively high viscosities. Otherwise, preparations of such high concentrations of pharmaceutically active ingredient in this system would result in suspensions too viscous to stir on a commercial and/or practical scale when using conventional equipment. As a result, it would not accommodate the addition of the hydroxide component. Those skilled in the art will appreciate that homogeneous mixtures are critical in the pharmaceutical art, and that adequate mixing or agitation is required to accomplish homogeneous mixtures suitable for encapsulation in gelatin capsules and the like.

The relative amounts of pharmaceutically active ingredient and hydroxide ion source which are added each time during the process, as well as the number of

WO 02/17855

PCT/US01/26711

addition steps for each ingredient, can vary provided a workable viscosity is maintained throughout the process. The active ingredient can be added in a proportionate amount to the total active ingredient in a range from about 10% to about 90% of the total amount (100%) of the active ingredient to be added. Likewise, each addition of hydroxide ion source can be in an amount ranging from about 10% to about 90% of the total hydroxide ion source to be added. The amounts of each ingredient added during the process need not be identical. Accordingly, various combinations of number and amount of ingredient repetitions are possible according to the invention provided a workable viscosity is maintained throughout the process. The quantity of each portion of ingredient added will vary according to the chemical properties of active ingredient, the interaction between the ingredients, and the reaction parameters employed in the process.

In a "two-step addition" process embodiment, half of the active ingredient can be added followed by half of the hydroxide ion source in each respective addition step, for example. Alternatively, half of the active ingredient can be added, followed by the addition of a third of the hydroxide ion source, and subsequently the other half of the active ingredient and the remaining two-thirds of the hydroxide ion source. Three or more addition steps can also be used for each respective ingredient in the process.

Pharmaceutically active ingredients useful in the present invention include acidic compounds such as ibuprofen, naproxen, indomethacin, and acetaminophen. A preferred pharmaceutically active ingredient is ibuprofen.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

The hydroxide ion source used in the invention is generally present in an amount of about 5.5% or less of the total fill composition volume, since degradation of gelatin casings tends to occur above about 5.5% hydroxide content. Suitable hydroxide ion sources include, but are not limited to, potassium hydroxide and sodium hydroxide. A preferred hydroxide ion source is potassium hydroxide. Most preferred for use in the invention is a 50% aqueous solution of potassium hydroxide. Potassium hydroxide is preferred as the hydroxide ion source because it enhances the solubility of acidic pharmaceutical ingredients more than sodium hydroxide and is less likely to result in precipitation over a wide variety of concentrations at lower temperatures.

The initial suspension used in the process typically contains the total amount of polyethylene glycol which will be used for the fill composition. Polyethylene glycols (PEG) which can be used in accordance with the invention include those having a molecular weight range from about 200 Daltons to about 100,000 Daltons, and preferably ranging from about 400 Daltons to about 700 Daltons.

In an alternative embodiment, polyethylene glycol derivatives can be used in accordance with the invention. Suitable polyethylene glycol derivatives include, but are not limited to, polyethylene glycol ethers of alcohols and co-polymers of polyethylene glycol. An example of a polyethylene glycol ether of an alcohol is tetraglycol, which is a polyethylene glycol ether of tetrahydrofurfuryl alcohol.

In an alternative embodiment, other solvent systems can be used in accordance with the invention. For example, suitable solvent systems include those described in

WO 02/17855

PCT/US01/26711

Makino et al. U.S. Patent No. 5,912,011 and Morton et al. U.S. Patent No. 5,376,688, the entire texts of which are incorporated herein by reference.

Additional ingredients which enhance the solubility of the active pharmaceutical ingredient in polyethylene glycol can be used as well, provided such ingredients are present only in amounts sufficient to preserve the desired viscosity and that do not degrade the gelatin capsule. Examples of additional ingredients include, but are not limited to, glycerin, propylene glycol, and polyvinylpyrrolidone, and combinations thereof. The amount and combination of additional ingredient(s) used will vary according to the chemical properties of the other ingredients used in the process.

Conventional additives can be used in conjunction with the process of the invention as well, including but not limited to, preservatives, stabilizers, wetting agents, coloring agents, and the like.

The chemical interaction between the pharmaceutically active ingredient and the polyethylene glycol/potassium hydroxide solvent system as applied according to the process of the invention are substantially optimized producing the capability of higher concentrations of active ingredient relative to a given viscosity of the PEG/KOH solvent system. Throughout the process of the invention, the viscosity of the composition at each stage is controlled by virtue of the chemical properties of each ingredient with the other in conjunction with particular incremental proportions added.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

**EXAMPLE 1**  
Comparison Between Processes for Preparing Fill Compositions  
Containing Ibuprofen

Two pharmaceutical compositions suitable for use in soft gelatin capsules were prepared according to two different processes. One process was conducted in accordance with a previously known method (Process 1), whereas a second process was carried out in accordance with the invention (Process 2). Both processes prepared compositions (Formulas 1 and 2, respectively) containing ibuprofen as the pharmaceutically active ingredient which were suitable for use in soft gel capsules.

Process 1 was carried out as follows:

Initially, 20.4 kg of PEG 600 was added to a heated mixing vessel and stirred until a temperature of 35° C or less was obtained. To the PEG 600 in the mixing vessel was added 19.6 kg of ibuprofen. The combination was mixed to form a slurry. Subsequently, 5.0 kg of KOH solution (50% by weight KOH/50% by weight water) was slowly added to the slurry while maintaining a solution temperature below 50° C to form a clear solution. A total batch size of 45 kg was prepared.

Process 2 was carried out according to the invention as follows:

Initially, 15.0 kg of PEG 600 was added to a heated mixing vessel and stirred until a temperature of 35° C or less was reached. Half (12.5 kg) of the total amount of ibuprofen to be used was added to the PEG 600 in the vessel and the combination was mixed to form a slurry. One third (1.7 kg) of the total amount of KOH solution (50% by weight KOH/50% by weight water) was added to the vessel while maintaining a

WO 02/17855

PCT/US01/26711

temperature of less than 50° C. The remaining half (12.5 kg) of the ibuprofen was added to the mixture and mixed to form a slurry. The remaining two-thirds (3.3 kg) of the KOH solution was added while maintaining a temperature below 50° C to form a clear solution. The total batch size prepared was 45 kg.

It was observed that in a separate experiment that when the total amount of ibuprofen (25 kg) (as found in the reduced fill composition of Process 2) was added to the PEG 600, it produced a mixture which was so thick and high in viscosity that the resulting suspension was unworkable.

The quantities of each ingredient used in Process 1 and 2 and resulting concentration of active ingredient (ibuprofen) are summarized below:

TABLE 1

Comparison of Prepared Ibuprofen Fill Compositions

Ingredient	Process 1	Process 2
Ibuprofen	19.6 kg	25.0 kg
PEG 600	20.4 kg	15.0 kg
KOH	5.0 kg	5.0 kg
TOTAL	45.0 kg	45.0 kg
Ibuprofen Concentration	43.5%	55.6%

As can be seen from the resulting data in Table 1, a significantly higher concentration of ibuprofen, a 12.1% increase in comparison for the same total fill volume of 45.0 kg, was obtained when preparing the fill composition in accordance with the invention. Furthermore, a weight ratio of ibuprofen to total fill 0.556 or 5:9 was obtained using the process according to the invention. In contrast, the prior art process resulted in an ibuprofen to fill weight ratio of 0.435.



WO 02/17855

PCT/US01/26711

**Industrial Applicability:**

When the process of the invention is used in manufacturing soft gelatin dosage units, the solubilization of pharmaceutically active ingredients such as ibuprofen can be significantly increased thereby permitting smaller fill volumes for a given dosage to be employed. Accordingly, smaller capsule sizes or fewer capsules need to be produced, thereby allowing more economical manufacture and improving patient comfort and compliance.

The complete disclosures of all patents, patent applications, and publications are incorporated herein by reference as if each were individually incorporated by reference. The invention has been described with reference to various specific and preferred embodiments and techniques. However, it should be understood that reasonable variations and modifications are possible from the foregoing disclosure without departing from either the spirit or scope of the present invention as defined by the claims.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

**CLAIMS**

What is claimed is:

1. A process for increasing the concentration of a pharmaceutically active ingredient relative to fill composition viscosity for dosage units comprising the steps of:
  - a) combining a first portion of a pharmaceutically active ingredient with substantially the total amount of polyethylene glycol to be used in the fill composition to form an initial suspension;
  - b) mixing said suspension;
  - c) adding a first portion of hydroxide ion source to the suspension;
  - d) mixing the ingredients until dissolved in solution;
  - e) adding a second portion of pharmaceutically active ingredient to the solution to form another suspension;
  - f) mixing the suspension;
  - g) adding a second portion of hydroxide ion source to the suspension; and
  - h) mixing the ingredients until dissolved in solution;wherein said first and second portions of the pharmaceutically active ingredient and first and second portions of the hydroxide ion source are each less than the total amount of the respective ingredient used in the resulting fill composition.
2. The process of claim 1 wherein the dosage unit comprises a soft gelatin capsule.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

3. The process of claim 1 wherein the pharmaceutically active ingredient is an acidic pharmaceutical compound.
4. The process of claim 1 wherein the pharmaceutically active ingredient is selected from the group consisting of ibuprofen, naproxen, indomethacin, and acetaminophen.
5. The process of claim 4 wherein the pharmaceutically active ingredient is ibuprofen.
6. The process of claim 1 wherein the pharmaceutically active ingredient is present in the resulting composition in a weight ratio of pharmaceutically active ingredient to total fill composition of at least 1:2.
7. The process of claim 6 wherein the pharmaceutically active ingredient is present in the resulting composition in a weight ratio of pharmaceutically active ingredient to total fill composition of about 5:9.
8. The process of claim 1 wherein the polyethylene glycol has an average molecular weight of between about 400 to about 700 Daltons.
9. The process of claim 1 wherein polyethylene glycol is present in the resulting composition in a ratio of polyethylene glycol to total fill volume of about 1:3.
10. The process of claim 1 wherein said hydroxide ion source is selected from the group consisting of sodium hydroxide and potassium hydroxide and mixtures thereof.
11. The process of claim 9 wherein said hydroxide ion source is potassium hydroxide.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

12. The process of claim 11 wherein potassium hydroxide is present in the resulting composition is less than about 5.5% by weight of the total fill composition.
13. The process of claim 1 wherein the pharmaceutically active ingredient is incrementally added in at least three portions during the process, each portion being less than the total amount of pharmaceutically active ingredient used in the resulting fill composition.
14. The process of claim 1 wherein one of the first and second portions of pharmaceutically active ingredient is less than about 90% by weight of the total pharmaceutically active ingredient added.
15. The process of claim 13 wherein each of the first and second portions of pharmaceutically active ingredient are about 50% by weight of the total pharmaceutically active ingredient added.
16. The process of claim 1 wherein the hydroxide ion source is incrementally added in at least three portions during the process, each portion being less than the total amount of hydroxide ion source used in the resulting composition.
17. The process of claim 1 wherein one of the first and second portions of hydroxide ion source is less than about 90% by weight of the total amount of hydroxide ion source added.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

18. The process of claim 16 wherein one of the first and second portions of hydroxide ion source is about two-thirds by weight of the total amount of hydroxide ion source added.
19. A soft gelatin capsule containing a fill composition produced by the process of claim 1.
20. The soft gelatin capsule of claim 19 wherein the pharmaceutically active ingredient is an acidic pharmaceutical compound.
21. The soft gelatin capsule of claim 20 wherein the pharmaceutically active ingredient is selected from the group consisting of ibuprofen, naproxen, indomethacin, and acetaminophen.
22. The soft gelatin capsule of claim 21 wherein the pharmaceutically active ingredient is ibuprofen.
23. A soft gelatin capsule having a liquid pharmaceutical composition comprising ibuprofen present in an amount of at least 50% by weight of the total fill composition volume.
24. A soft gelatin capsule according to claim 23 wherein said liquid pharmaceutical composition comprises ibuprofen present in an amount of about 56% by weight of the total fill composition volume.
25. The soft gelatin capsule of claim 24 further comprising a hydroxide ion source present in an amount of about 5.5% by weight or less of the total fill composition volume.

WO 02/17855

PCT/US01/26711

26. The soft gelatin capsule according to claim 25 which contains a total fill composition of about 720 mg or less.
27. A fill composition for gelatin capsules comprising:
  - a) an acidic pharmaceutically active ingredient having a concentration of at least 50% by weight of the total fill composition;
  - b) polyethylene glycol; and
  - c) a hydroxide ion source having a concentration of about 5.5% or less by weight of the total fill composition.
28. The fill composition of claim 27 wherein the acidic pharmaceutically active ingredient has a concentration of about 56% by weight of the total fill composition.
29. The fill composition of claim 27 wherein the acidic pharmaceutically active ingredient is ibuprofen.
30. The fill composition of claim 27 wherein the hydroxide ion source is potassium hydroxide.

## 【国際公開パンフレット（コレクション）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 02/017855 A3

- (51) International Patent Classification: A61K 9/48 (74) Agent: ROZNYCKI, Andrew, G., Cardinal Health, Inc., 7600 Cardinal Place, Dublin, OH 43017 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/26711 (81) Designated States (national): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GM, HR, HU, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) International Filing Date: 26 August 2001 (28.08.2001) (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasia patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/649,947 29 August 2000 (29.08.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): R.P. SCHERER TECHNOLOGIES, INC. (US/US): 2030 East Flamingo Road, Suite 200, Paradise Valley, NV 89119 (US).
- (72) Inventors; and  
(73) Inventors/Applicants (for US only): TINDAL, Stephen, Charles (GB/GB): 95 Marlborough Road, Lakeside, Swindon SN24 1PL (GB); WEBSTER, Christopher, Clive (GB/GB): 9 Saint Margaret's Gardens, Chippenham, Wiltshire SN15 3XW (GB); FERDINANDO, Josephine, Christine (GB/GB): 16 Lytham Chase, Moulton Park, Chippenham, Wiltshire SN15 3XW (GB); LEWIS, Jacqueline, Carol (GB/GB): Flat 2, 108 St. Andrews Road, Exmouth EX8 1AT (GB).
- Published:  
with international search report
- (88) Date of publication of the international search report: 25 September 2003
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/017855 A3

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE WITH SOFT GELATIN FORMULATIONS

(57) Abstract: The invention disclosed herein is a process for increasing the achievable concentration of a pharmaceutically active ingredient relative to fill composition viscosity for dosage units. The process is particularly useful in the preparation of soft gelatin capsules containing ibuprofen, naproxen, indomethacin, and acetaminophen, as the pharmaceutically active ingredient. As a result of the process, lesser quantities of composition ingredients other than the pharmaceutically active ingredient are needed to accomplish the same therapeutically effective dosage, thereby significantly increasing the concentration of the pharmaceutically active ingredient resulting in either a reduction in overall fill volume and dosage unit size or an increase in concentration of pharmaceutically active ingredient per dosage form.

**【手続補正書】**

**【提出日】**平成14年9月5日(2002.9.5)

**【手続補正1】**

**【補正対象書類名】**明細書

**【補正対象項目名】**特許請求の範囲

**【補正方法】**変更

**【補正の内容】**

**【特許請求の範囲】**

**【請求項1】**

投薬ユニット物に対する充填物組成物の粘度に比例して薬学的有効成分の濃度を増大させるための方法であって、

- a) 薬学的有効成分の第1の部分を、充填物組成物において使用されるポリエチレングリコールの実質的には全量と配合して、最初の懸濁物を形成させる工程；
- b) 前記懸濁物を混合する工程；
- c) 水酸化物イオン供給源の第1の部分を懸濁物に加える工程；
- d) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程；
- e) 薬学的有効成分の第2の部分を溶液に加えて、別の懸濁物を形成させる工程；
- f) 前記懸濁物を混合する工程；
- g) 水酸化物イオン供給源の第2の部分を懸濁物に加える工程；および
- h) 溶液に溶解するまで成分を混合する工程

を含み、薬学的有効成分の前記第1の部分および第2の部分ならびに水酸化物イオン供給源の前記第1の部分および第2の部分は、各々が、得られる充填物組成物において使用される各成分の全量未満である、方法。

**【請求項2】**

投薬ユニット物が軟ゼラチンカプセルを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項3】**

薬学的有効成分が酸性の薬学的化合物である、請求項1に記載の方法。

**【請求項4】**

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項5】**

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項4に記載の方法。

**【請求項6】**

薬学的有効成分が、得られる組成物において、少なくとも1：2の薬学的有効成分対充填物組成物全量の重量比で存在する、請求項1に記載の方法。

**【請求項7】**

薬学的有効成分が、得られる組成物において、約5：9の薬学的有効成分対充填物組成物全体の重量比で存在する、請求項6に記載の方法。

**【請求項8】**

ポリエチレングリコールが約400ダルトン～約700ダルトンの間の平均分子量を有する、請求項1に記載の方法。

**【請求項9】**

ポリエチレングリコールが、得られる組成物において、約1：3のポリエチレングリコール対充填物全量の割合で存在する、請求項1に記載の方法。

**【請求項10】**

前記水酸化物イオン供給源が、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムおよびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項11】**

前記水酸化物イオン供給源が水酸化カリウムである、請求項9に記載の方法。

**【請求項12】**



水酸化カリウムが、得られる組成物において、充填物組成物全体の約 5.5 重量%未満で存在する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

薬学的有効成分がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、それぞれの部分が、得られる充填物組成物において使用される薬学的有効成分の全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる薬学的有効成分全体の約 90 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

薬学的有効成分の第 1 の部分および第 2 の部分の各々が、加えられる薬学的有効成分全体の約 50 重量%である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

水酸化物イオン供給源がプロセスの間、少なくとも 3 つの部分で増量的に加えられ、各部分が、得られる組成物において使用される水酸化物イオンの全量未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の約 90 重量%未満である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 18】

水酸化物イオン供給源の第 1 の部分および第 2 の部分の 1 つが、加えられる水酸化物イオン供給源の全量の重量比で約 2/3 である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

請求項 1 に記載される方法によって製造される充填物組成物を含む軟ゼラチンカプセル。

【請求項 20】

薬学的有効成分が酸性の薬学的化合物である、請求項 19 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 21】

薬学的有効成分が、イブプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンおよびアセトアミノフェンからなる群から選択される、請求項 20 に記載の軟ゼラチンカプセル。

【請求項 22】

薬学的有効成分がイブプロフェンである、請求項 21 に記載の軟ゼラチンカプセル。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/26711
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPCO : A61K 9/48 US CL : 424/451, 452, 453, 456 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/451, 452, 453, 456 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 5,071,643 (YU et al.) 10 December 1991, see abstract, column 5, lines 13-24, example 3	23-30 1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Spatial categories of cited documents: "A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "H" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" documents which may show doubt on priority claim(s) or which, in case of multiple publications, may show doubt on priority claim(s) or which, in case of multiple publications, may show doubt on priority claim(s) "O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "T" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 February 2003 (26.02.2003)		Date of mailing of the international search report 27 FEB 2003
Name and mailing address of the ISA/US Consultation of Process and Procedures Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Debra Brittingham Telephone No. (703) 308-3401

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/02

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(74) 代理人 100094400

弁理士 鈴木 三義

(74) 代理人 100107836

弁理士 西 和哉

(74) 代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74) 代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(72) 発明者 スティーブン・チャールズ・ティンダル

イギリス・スウィンドウ・SN 3 4・1 P L・レイクサイド・マルボロー・ロード・9 5

(72) 発明者 クリストファー・クライヴ・ウェブスター

イギリス・ウィルトシャー・SN 1 5・3 X W・チッペンハム・セイント・マーガレッツ・ガーデンズ・9

(72) 発明者 ジョセフィン・クリスティーン・フェルディナンド

イギリス・ウィルトシャー・SN 1 5・3 X W・チッペンハム・モンクトン・パーク・リサム・クロース・1 6

(72) 発明者 ジャクリーン・キャロル・ルイス

イギリス・EX 8・1 A T・エックスマウス・セイント・アンドリュース・ロード・1 0 8・フラット・2

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA56 CC05 DD30 EE23 FF15 FF17 FF35 FF68

4C084 AA17 MA05 MA27 MA37 MA52 NA10 ZB11 ZC20

4C086 AA01 AA02 BC13 MA03 MA05 MA27 MA37 MA52 NA10 ZB11  
ZC20

4C206 AA01 AA02 DA22 DA24 GA02 GA31 MA03 MA05 MA47 MA57

MA72 NA10 ZB11 ZC20